



特許

昭和48年11月15日

特許廳長官 聲

1. 発明の名称 ピリジン誘導体の製法

2. 発明者 本村ガシヒガシヨシユザトチヨウ  
大阪府大阪市東住吉区堀里町1の102  
前田 量三 (ほかの名)3. 特許出願人 郵便番号 541  
大阪府大阪市東区道修町3丁目13番地  
(1921) 堀野義製薬株式会社  
代表者 吉利一雄4. 代理人 郵便番号 553  
大阪市福島区荒町上2丁目47番地  
堀野義製薬株式会社特許部(電話06-638-5861)  
弁理士(6703) 岩崎光

5. 顕付書類の目録

(1) 明細書 / 選  
(2) 委任状 / 選  
(3) 顕書副本 / 選

## 明細書

1. 発明の名称

ピリジン誘導体の製法

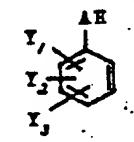
2. 特許請求の範囲

一般式



〔式中、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>はそれぞれ水素、アルキル基または两者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、X<sub>3</sub>はハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、Zは加水分解によりCH<sub>2</sub>COOH(但しEは水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。〕で示される化合物またはそのヨーオキサイドを得るあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリジン誘導体の製法。

一般式



〔式中、Aは酸素または硫黄を表わし、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>は

⑯ 日本国特許庁

## 公開特許公報

⑯ 特開昭 50-77375

⑯ 公開日 昭50.(1975) 6.24

⑯ 特願昭 48-128453

⑯ 出願日 昭48.(1973) 11.15

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号

7306 44  
7043 44

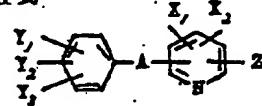
⑯ 日本分類

16 E43/1  
30 B4⑯ Int.CI<sup>2</sup>

C07D213/62  
C07D213/89  
C07D215/20  
C07D215/361  
A61K 31/44  
A61K 31/47

およびY<sub>1</sub>はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕で示される化合物を反応させて

一般式



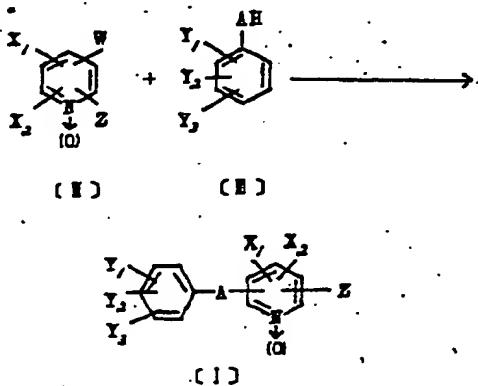
〔式中、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、AおよびBは前記と同意義を表わす。〕で示される化合物またはそのヨーオキサイドを得るあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリジン誘導体の製法。

2. 発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製法に關し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中

固体として有用なピリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンノビリジン誘導体またはそのヨーオキサイドにフェノール化合物またはチオフェノール化合物を反応させてフェノキシピリジン誘導体またはチオフェニルピリジン誘導体あるいはそれらのヨーオキサイドを得る点にあり、下記の一般式によつて示される。



〔式中、 $X_1$  および  $X_2$  はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは

はそれらのヨーオキサイド〔I〕を得ることを目的とする。

本発明方法の原料ピリジン誘導体またはそのヨーオキサイド〔II〕は加水分解によりカルボキシルメチル基またはヨーアルキルカルボキシメチル基となる基（例えば、それぞれのカルボン酸に対応するニトリル、アミド、エステルなど）を有しており、かつ同一または相異なる1～2個のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど）で置換されていてもよいし、さらにそのピリジン環はベンゼン環のような芳香環またはクロベンチル環もしくはシクロヘキシル環のような脂環と結合していてもよい。反応させるフェニル化合物〔III〕はアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど）、アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブ

芳環を表わし、 $Y_1$  はハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、 $Y_2$  は加水分解により  $CH_2COOH$  (但し  $Y_3$  は水素またはアルキル基を表わす。) になる基を表わし、 $A$  は酸素または硫黄を表わし、 $Y_1$ 、 $Y_2$  および  $Y_3$  はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕

すなわち、本発明方法は加水分解によりカルボキシルメチル基またはヨーアルキルカルボキシルメチル基となる基を有しており、かつハロゲン（例えば、臭素、塩素など）で置換されているかまたは2位もしくは4位にニトロ基を有するピリジン誘導体またはそのヨーオキサイド〔II〕にフェニル化合物〔III〕、すなわちフェノール類またはチオフェノール類を反応させてフェノキシピリジン誘導体もしくはチオフェニルピリジン誘導体ま

チルオキシなど）、アシルアミノ基（例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノなど）およびハロゲン（例えば、塩素、臭素など）から選ばれる同一または相異なる1～2個の置換基を有していてもよい。またそのベンゼン環に結合していてもよい芳香環としてはベンゼン環が脂環として例えばシクロヘキシル環またはシクロヘキシル環がそれぞれ例示される。

本発明方法は塩基性物質（例えば、水素化アルカリ、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど）の存在下あるいは不存在下にピリジン誘導体またはそのヨーオキサイド〔II〕にフェニル化合物〔III〕を結合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒（例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノールなど）中、室温ないし沸騰の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類が反

応に供される場合には触媒として酸化第二錫、銅粉などの金属触媒を使用して反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物の場合には反応溶媒と兼ねて用いることも可能である。

上記反応工程により得られたピリジン誘導体およびそのヨーオキサイド〔1〕はさらに必要に応じて加水分解に付される。ここで行われる加水分解はニトリル化合物、アミド化合物またはエスカル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲して行われればよく、水またはその他の含水溶媒中、酸（例えば、塗酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など）またはアルカリ（例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど）を用いて室温または加熱下に行われる。なお、原料物質としてヨーオキサイドを使用しながら、ヨーオキサイドを目的化合物としない場合には各工程の前後で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよい。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのヨーオキサイドはさらに分離、精製または製剤化の

間反応させる。冷却後、ハイフロースーパーセル/脱色炭を用いて沪過し、残渣をベンゼンで洗浄、洗液と沪液を合する。溶媒を留去後、残渣をベンゼンに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し溶媒を留去する。残渣〔1〕はシリカゲルカラムクロマトに付しヘキサン/ベンゼン（1:1）～ベンゼン溶出部より油状のエチルユー〔6-フェノキシ-3-ピリジル〕プロピオネート〔6〕を得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液〔3〕とエタノール〔3〕の混液に溶解し室温で3時間かきませた後溶媒を留去する。残渣に水を加えて溶解した後酸性とし次いで炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗浄する。脱色炭で処理後塩酸エチル〔3〕とエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すると、2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオノ酸〔9〕を得る。ヘキサン/エーテルより再結晶するとや22～23°Cを示す。

#### 実験例2

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのヨーオキサイド〔1〕ならびにその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用され得る。

以下実験例において本発明方法の実施様式を示す。

#### 実施例1

エチルユー〔6-クロロ-3-ピリジル〕プロピオネート〔6〕、フェノール〔3〕、炭酸カリウム粉末〔3〕、および酸化錫二錫〔3〕をピリジン〔100ml〕に加え、油浴中55°Cで15時

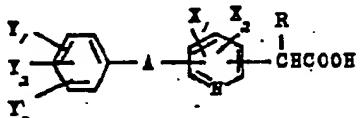
フェノール〔100ml〕および無水ジメチルホルムアミド〔100ml〕の混液に氷冷下50ml水素化ナトリウム〔6〕を加えかきませる。水素化ナトリウムが溶解後エチルユー〔6-ニトロ-3-ピリジル〕プロピオネートヨーオキサイド〔6〕を加えクローフク5°Cで1時間かきませ、次いで溶媒を留去する。残渣に氷水を加えた数塩析し、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後溶媒を留去し残渣〔2〕をメタノールに溶解し、ラニニツケル〔3〕に2.5時間接触還元した後溶媒を沪去する。メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトに付し、ベンゼンおよびエーテル溶出部よりエチルユー〔6-フェノキシ-3-ピリジル〕プロピオネート〔6〕を得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液〔3〕およびエタノール〔3〕の混液に溶解し、室温で3時間かきませた後エタノールを留去する。残渣を水に溶解し、塩酸性とした後炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としクロロホルムおよびエーテルで洗浄する。脱色炭処理後塩酸エチル〔3〕とし析出する結晶

を沪取する。エーテルより再結晶し $\lambda_{\text{max}}$  415~  
466°Cの $\nu_{\text{max}}$  (キーフエノキシ-3-ピリカル  
プロピオン酸を得る。

## 実施例3-27

実施例1と同様に反応処理し下記の化合物を得る。



(以下余白)

実施例 番	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	-A-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> COOH	R	mp(°C)
3	H	H	H	-O-	H	H	H		H	133-144
4	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		H	132-133
5	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	119-120
6	H	H	H	-O-	H	H	H		Me	98-99
7	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		H	123-124
8	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		H	133-134
9	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	107.3-108.3
10	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	84-85
11	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		H	110-111
12	H	H	H	-O-	H	H	H		Me	94-95
13	H	H	H	-O-	H	H	H		Me	114-115
14	H	H	H	-O-	H	H	H		Me	135-136
15	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	Ca, Pd-37d
16	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	Al, Cr-45
17	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	229-230
18	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	101-102
19	H	H	H	-O-	H	H	H		Me	114-115
20	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	92-93
21	H	H	H	-O-	H	H	H		Me	Ca, Pd-37d
22	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	135
23	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	92-93
24	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		H	116-117
25	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	106-107
26	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	105-106
27	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		H	Al, 236
28	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	135-136
29	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	135-137
30	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	120-122(類似)
31	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	102-103
32	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	Ca, 157-157
33	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	Ca, 132.5-133.5
34	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	Ca, 145
35	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-	H	H	H		Me	Ca, 205

上記の用いられる語は下記の如きを表す。

Ho! メヂカニ	Ho! メヂカニ	Note: メヂカニ
Loc-Sin: イリブチカニ	Loc-Sin: イリブチカニ	Loc: ブチカニ
Car: カミカウカニ	Car: カミカウカニ	Loc: カミカウカニ

なお、 $Y_1$ 、 $Y_2$ および $Y_3$ 側の例えば $Y_1$ とはベンゼン環の $\alpha$ 位をクロル基が置換していることを表わし、同様に $Y_2$ および $Y_3$ 側ではピリクン環上の置換基を表わす。 $-A-$ 側においては例えば $Y_1$ はピリジン環の $\alpha$ 位がエーテル結合していることを表わす。

## 4前記以外の発明者

キンクダシ ヒカルガオカチャウ  
大阪府岸和田市東ケ丘町808の5  
ヒロセ カツミ  
広瀬勝己

## 実施例80-83

接触還元の工程を除いてはすべて実施例2と同様に反応操作し下記の化合物を得る。

ヨー-(6-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸ヨーオキサイド、 $mp.71\sim72^{\circ}\text{C}$ 。

ヨー-(2-フエノキシ-2-ピリジル)プロピオン酸ヨーオキサイド、 $mp.100\sim101^{\circ}\text{C}$ (分解)。

ヨー-(6-(2-クロルフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸ヨーオキサイド、 $mp.86\sim87^{\circ}\text{C}$ 。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光



## 手続補正書

十差し書きに代えて)

昭和48年12月11日

特許庁長官

1 事件の表示 昭和48年特許願第125-53号

2 発明の名称

ピリクン誘導体の製法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目13番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉和一

4 代理人

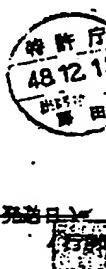
住所 大阪市福島区篠原上2丁目47番地

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703)岩崎光

5 拒絶理由通知の日付 昭和48年12月11日(発送日)



## 5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 6 補正の内容

1) 明細書第14頁末行の次に下記の文を挿入する。

「注: 上記表中のカルシウム塩は実施例2-2のものが水和物、実施例2-1が水和物、実施例3-0および3-5が水和物、実施例5-7、6-6、6-9、7-3および7-8が水和物、実施例1-4、1-5、2-9、3-3、5-7および5-8が水和物であり、実施例3-2および3-4のものが水和物である。」

以上

昭 55 6.14 手続

特許法第17条の2による補正の掲載  
 昭和48年特許第128453号(特開昭  
 50-77375号 昭和50年6月24日  
 発行公開特許公報 50-774号(掲載)につ  
 いては特許法第17条の2による補正があったので  
 下記の通り掲載する。

Int.Cl.	録別 記号	府内整理番号
CO7D213/62		7138 4c
213/89		7138 4c
215/20		7306 4c
215/36		7306 4c
II A61K 31/44		6617 4c
31/47		6617 4c

## △補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳  
細な説明」の欄。

## △補正の内容

- (1)特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。
- (2)明細書6頁2行目の「ベンゼン環が脂環とし  
て例えば」を「ベンゼン環が、また脂環としては  
例えば」に訂正する。
- (3)同書15頁下から3行目と2行目の間に下記  
の文を挿入する。

## 「実施例53-89

実施例5と同様に反応操作し、下記の化合物を得る。

2-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-3-  
 -ビリジル]プロピオン酸、mp 15~82.5°C  
 2-[6-(4-アセチルオキシフェニル)-3-  
 -ビリジル]プロピオン酸、mp 12~113°C  
 2-[6-(4-イソブチルフェニル)-3-  
 -ビリジル]プロピオン酸カルシウム、114~  
 119°C(分解)

手続補正  
 ←意見書に代えて→

昭和55年3月14日

特許庁長官 聞

1.事件の表示 昭和48年特許第128453号

2.発明の名称

ビリジン誘導体の製法

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (ノクニ) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

代理人

住所 大阪市福島区紫波5丁目12番4号

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703)岩崎光

△拒絶理由通知の日付 昭和55年3月14日(発送日)

特許  
 3.14  
 55-2  
 3.14  
 55-2

特許  
 55-2  
 3.14  
 55-2

2-[6-(4-ブロビルフェニル)-3-

-ビリジル]プロピオン酸、mp 15~82.5°C

2-[6-(4-メチルフェニル)-3-

-ビリジル]プロピオン酸、mp 12~113°C

2-[6-(4-メチルフェニル)-3-

-ビリジル]プロピオン酸、mp 15~71°C

2-[6-(4-イソブチルフェニル)-3-

-ビリジル]プロピオン酸カルシウム、114~

119°C(分解)

以上

(別紙)

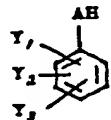
上特許請求の範囲

一般式



(式中、 $X_1$ および $X_2$ はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、Zは加水分解により $\text{CH}_2\text{COOH}$ (但しRは水素またはアルキル基を表わす。)で示される化合物またはそのN-オキシドを表わす。)で示される化合物またはそのN-オキシド。

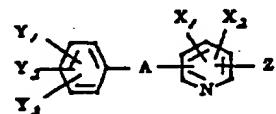
一般式



(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、および $Y_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキ

シ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。)で示される化合物を反応させて

一般式



(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、AおよびZは前記と同意義を表わす。)で示される化合物またはそのN-オキシド<sup>1</sup>を得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするビリクン誘導体の製法。

(以上)